

PCT/JP03/11542

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

10.09.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 9 月 1 1 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 2 6 5 9 5 6
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 2 - 2 6 5 9 5 6]

REC'D 30 OCT 2003

WIPO PCT

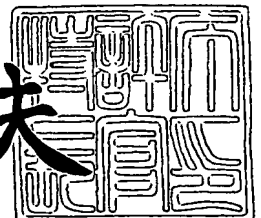
出 願 人 日 本 臓 器 製 薬 株 式 会 社
Applicant(s):

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 0 月 1 7 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



BEST AVAILABLE COPY

出 証 番 号 出 証 特 2 0 0 3 - 3 0 8 5 1 4 2

【書類名】 特許願

【整理番号】 PC-317

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C275/50
A61K 31/445
C07D295/20

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県加東郡社町木梨川北山 4 4 2 - 1 日本臓器製薬
株式会社 生物活性科学研究所内

【氏名】 内木 充

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県加東郡社町木梨川北山 4 4 2 - 1 日本臓器製薬
株式会社 生物活性科学研究所内

【氏名】 沼澤 拓身

【特許出願人】

【識別番号】 000231796

【住所又は居所】 大阪府中央区平野町 2 丁目 1 番 2 号

【氏名又は名称】 日本臓器製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100068917

【弁理士】

【氏名又は名称】 村山 佐武郎

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 053110

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9723206

【プルーフの要否】 要

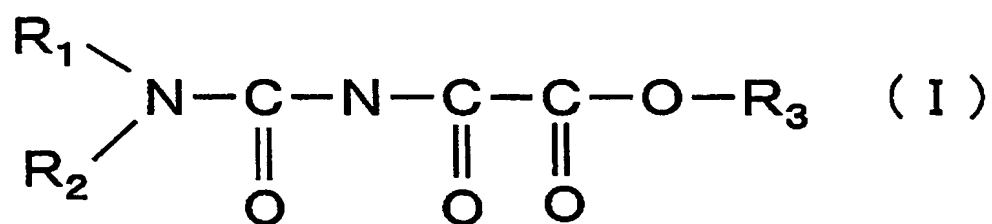
【書類名】 明細書

【発明の名称】 オキサール酸誘導体を含む慢性腎不全用剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (I) で表されるオキサール酸誘導体又はその薬学的に許容される塩の少なくとも一種を有効成分として含有する慢性腎不全用剤。

【化 1】



〔式中、 R_1 、 R_2 は同一若しくは異なって水素、アルキル基、シクロアルキル基を表すか又は R_1 及び R_2 がこれらを結合する窒素原子と共に複素環を形成し、 R_3 は水素又はアルキル基を表す。〕

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明はオキサール酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する慢性腎不全用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

日本における慢性透析患者数は21万9千人（平成13年末）で、年間増加数も約1万3千人に達してさらに増加傾向にあり、腎疾患の予防や早期発見、腎疾患の治療、腎不全の進行抑制、人工透析及び腎移植医療の整備と普及などに力が注がれている。本発明者らは、安全性が高く且つ慢性腎不全用剤として有用な化合物を探求するうち、本発明オキサール酸誘導体が、腎不全進展抑制作用を有することを見出し本発明を完成した。本発明オキサール酸誘導体は、血糖低下作用を有することは知られていたが（特公平6-60152号公報）、腎不全進展抑

制作用を有することは新しい知見であった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、副作用が少なく且つ安全性の高い新規な慢性腎不全用剤を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】

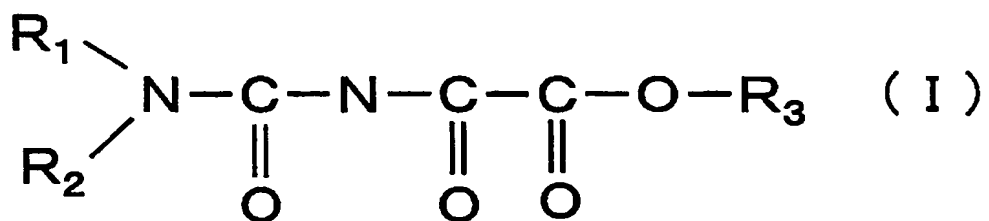
本発明者らはオキサール酸誘導体について鋭意研究を行った結果、オキサール酸誘導体が優れた腎不全進展抑制作用を有し、慢性腎不全用剤として有用性が高いものであることを見出し本発明を完成した。

【0005】

【発明の実施の形態】

本発明は、下記一般式 (I) で表されるオキサール酸誘導体又はその薬学的に許容される塩の少なくとも一種を有効成分として含有する慢性腎不全用剤である。

【化2】



〔式中、 R_1 、 R_2 は同一若しくは異なって水素、アルキル基、シクロアルキル基を表すか又は R_1 及び R_2 がこれらを結合する窒素原子と共に複素環を形成し、 R_3 は水素又はアルキル基を表す。〕

【0006】

上記一般式 (I) において R_1 、 R_2 はそれぞれ同一若しくは異なって水素、アルキル基、好ましくは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*neo*-ペンチル、*t*-ペンチル、ヘキシル、ジメチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デ

シル、ステアリル等の直鎖又は分枝状の炭素数1乃至20のアルキル基、又はシクロアルキル基、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等の炭素数3乃至8のシクロアルキル基を表すか又は R_1 及び R_2 がこれらを結合する窒素原子と共に複素環、好ましくはアジリジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルフォリノ等を形成する。 R_3 は水素、アルキル基、好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*t*-ペンチル、ヘキシル、ジメチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ステアリル等の直鎖又は分枝状の炭素数1乃至20のアルキル基を表す。

【0007】

本発明化合物中、好ましい化合物は以下の通りである。

- 5-メチルオキサリル酸
- 5-エチルオキサリル酸
- 5-メチルオキサリル酸アンモニウム塩
- 5-エチルオキサリル酸アンモニウム塩
- 5-*n*-ブチルオキサリル酸
- 5-イソブチルオキサリル酸
- 5-*t*-ブチルオキサリル酸
- 5-*n*-ヘキシルオキサリル酸
- 5-(1,3-ジメチルブチル)オキサリル酸
- 5-*n*-デシルオキサリル酸
- 5-シクロペンチルオキサリル酸
- 5-シクロヘキシルオキサリル酸
- 5-メチルオキサリル酸メチルエステル
- 5-メチルオキサリル酸エチルエステル
- 5-*n*-ブチルオキサリル酸メチルエステル
- 5-イソブチルオキサリル酸エチルエステル
- 5,5-ジメチルオキサリル酸メチルエステル

5、5-ジメチルオキサリル酸エチルエステル
5-シクロヘキシルオキサリル酸エチルエステル
5-シクロヘプチルオキサリル酸エチルエステル
N-(1-ピペリジルカルボニル) オキサム酸メチルエステル
N-(1-ピペリジルカルボニル) オキサム酸エチルエステル
5-メチルオキサリル酸 n-ブチルエステル
5-メチルオキサリル酸イソブチルエステル
5-メチルオキサリル酸 n-オクチルエステル
5-n-ブチルオキサリル酸 n-ブチルエステル
5-シクロヘキシルオキサリル酸イソプロピルエステル
5-シクロヘキシルオキサリル酸 n-ブチルエステル

【0008】

本発明オキサリル酸誘導体は、前記一般式 (I) で表される化合物の薬学的に許容される塩を包含し、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸、過塩素酸、チオシアン酸、ホウ酸、ギ酸、酢酸、ハロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、グルコン酸、乳酸、マロン酸、フマル酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイ皮酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、スルファニル酸等との酸との付加塩、或いはナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム、バリウム等のアルカリ土類金属又はアルミニウム、亜鉛等との金属及びアンモニウムとの塩などが挙げられる。又、有機アミンとの塩であってもよい。これらの塩は公知の方法により遊離の本発明オキサリル酸誘導体より製造でき、或いは相互に変換することができる。

【0009】

また本発明化合物においてシーストランス体、光学異性体、配座異性体等の立体異性体が存在する場合、或いは水和物や錯化合物の状態で存在する場合においても、本発明はそのいずれの立体異性体、水和物、錯化合物をも包含する。上記の本発明オキサリル酸誘導体及びその製造方法は特公平6-60152号公報に開示されている。

【0010】

本発明化合物は、適当な医薬用の担体若しくは希釈剤と適宜組み合わせることで医薬とすることができ、通常の如何なる方法によっても製剤化可能であり、錠剤、カプセル剤、粉末剤、液剤等の経口剤として、又は皮下、静脈内、筋肉内、直腸内、鼻腔内投与用の非経口剤として製剤化できる。処方にあたっては、本発明化合物をその薬学的に許容される塩の形で用いてもよく、本発明化合物を単独で若しくは適宜組み合わせることで用いることができ、又、他の医薬活性成分との配合剤としてもよい。

【0011】

経口投与製剤には、そのまま或いは適当な添加剤、例えば乳糖、マンニット、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、クエン酸カルシウム等の慣用の賦形剤と共に、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース誘導体、アラビアゴム、トウモロコシデンプン、ゼラチン等の結合剤、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、その他増量剤、湿潤化剤、緩衝剤、保存剤、香料等を適宜組み合わせることで錠剤、散剤、顆粒剤或いはカプセル剤とすることができる。

【0012】

また注射剤としては、注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖注射液等の水性溶剤、又は植物油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸エステル、プロピレングリコール等の非水性溶剤の溶液、懸濁液若しくは乳化液とすることができ、必要に応じ溶解補助剤、等張化剤、懸濁化剤、乳化剤、安定剤、保存剤等の通常用いられる添加剤を適宜加えてもよい。

【0013】

さらに疾患の種類や患者に応じて、その治療に最適な上記以外の剤型、例えば坐剤、吸入剤、エアゾール剤、シロップ剤、点眼剤、軟膏等の外用剤等に製剤化することができる。

【0014】

本発明化合物の望ましい投与量は、投与対象、剤形、投与方法、投与期間等によって変わるが、所望の効果をを得るには、一般に成人に対して有効成分量で一日

に100乃至5000mg、好ましくは200乃至3000mg経口投与することができる。非経口投与（例えば注射剤）の場合は一般的に経口投与より少量で効果が期待できるため、例えば前記の経口投与量の3乃至10分の1の用量レベルで十分と考えられる。

【0015】

前記一般式（I）で表される化合物を有効成分として含有する本発明慢性腎不全用剤の好ましい実施態様を以下に挙げる。

（1）前記一般式（I）の R_3 が水素である化合物を有効成分として含有する慢性腎不全用剤。

（2）上記（1）記載の化合物のうち、 R_2 が水素である化合物を有効成分として含有する慢性腎不全用剤。

（3）上記（2）記載の化合物のうち、 R_1 がアルキル基である化合物を有効成分として含有する慢性腎不全用剤。

（4）上記（3）記載の化合物のうち、 R_1 がメチル基である化合物を有効成分として含有する慢性腎不全用剤。

【0016】

実施例1．腎不全進展抑制作用

8週齢のウイスター系雄性ラットにアデニンを経口投与して腎不全モデル動物を作製した。アデニン（200mg/kg）を連日投与することによって、腎機能の指標となる血中クレアチニン値は徐々に上昇し、投与前の 0.44 ± 0.02 mg/dLから約3週間後には 4.12 ± 0.53 mg/dLに上昇した。また、クレアチニン・クリアランス（mL/kg/hr）の値は、 315.3 ± 13.8 から 25.7 ± 4.4 に低下し、腎機能は10分の1程度に低下した。

このアデニン誘発腎不全ラットに、アデニン投与7日目から17日間本発明化合物の5-メチルオキサフル酸 18.8 mg/kg及び 37.5 mg/kgを連日腹腔内投与した。被験薬投与前と投与後の血中クレアチニン値を比較し、腎不全進展に伴うクレアチニン増加（ ΔCr ）に対する被験薬の抑制作用を調べた結果を図1に示す。試験是一群5匹のラットを用いて行い、平均値±標準誤差を求め、Dunnettの検定法によって発症対照群（Control）との有意差検定を行った（

*; $p < 0.05$)。

【0017】

【発明の効果】

図1に示すように、腎不全の進展に伴う血中クレアチニン値の増加を本発明化合物5-メチルオキサール酸は有意に抑制した。また、ラット単回投与毒性試験において、5-メチルオキサール酸は600mg/kgを静脈内投与しても、一般症状、体重、剖検所見に全く異常が認められず、勿論死亡例は全く無かった。このように本発明化合物は優れた腎不全進展抑制作用を示し、且つ副作用が少なく安全性の高い化合物であり、長期投与が望まれる腎不全用剤として非常に有用性が高いものである。

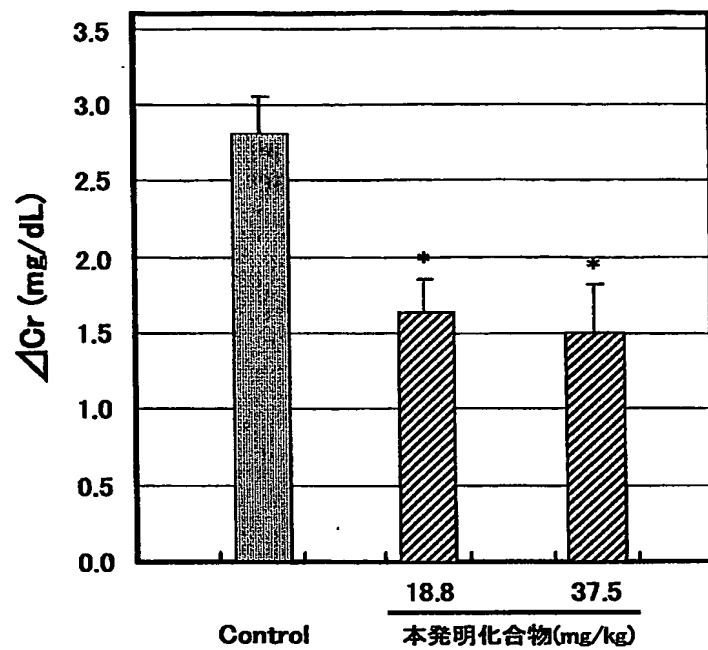
【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、本発明化合物5-メチルオキサール酸を腎不全モデルラットに投与した場合の、血中クレアチニン増加に対する抑制作用を調べた結果である。

【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 オキサール酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する慢性腎不全用剤を提供する。

【解決手段】 本発明慢性腎不全用剤の有効成分は優れた腎不全進展抑制作用を有するオキサール酸誘導体である。

【効果】 本発明化合物オキサール酸誘導体は、腎不全の進展に伴う血中クレアチニン増加を有意に抑制する優れた腎不全進展抑制作用を有し、且つ副作用が少なく安全性の高い化合物であり、長期投与が望まれる慢性腎不全用剤として非常に有用性が高いものである。

認定・付加情報

| | |
|---------|----------------|
| 特許出願の番号 | 特願 2002-265956 |
| 受付番号 | 50201362749 |
| 書類名 | 特許願 |
| 担当官 | 第六担当上席 0095 |
| 作成日 | 平成14年 9月12日 |

<認定情報・付加情報>

| | |
|-------|-------------|
| 【提出日】 | 平成14年 9月11日 |
|-------|-------------|

次頁無

特願 2002-265956

出願人履歴情報

識別番号

[000231796]

1. 変更年月日

1990年 9月12日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区平野町2丁目1番2号

氏 名

日本臓器製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.